

PATENT COOPERATION TREATY

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT

NOTIFICATION OF ELECTION  
(PCT Rule 61.2)

To:

Assistant Commissioner for Patents  
United States Patent and Trademark  
Office  
Box PCT  
Washington, D.C.20231  
ÉTATS-UNIS D'AMÉRIQUE

|   |   |
|---|---|
| Date of mailing:<br><b>28 October 1999 (28.10.99)</b>         | in its capacity as elected Office                         |
| International application No.:<br><b>PCT/JP99/02098</b>       | Applicant's or agent's file reference:<br><b>99009PCT</b> |
| International filing date:<br><b>20 April 1999 (20.04.99)</b> | Priority date:<br><b>20 April 1998 (20.04.98)</b>         |
| Applicant:<br><b>UKAI, Koji et al</b>                         |   |

1. The designated Office is hereby notified of its election made:

in the demand filed with the International preliminary Examining Authority on:

**28 September 1999 (28.09.99)**

in a notice effecting later election filed with the International Bureau on:

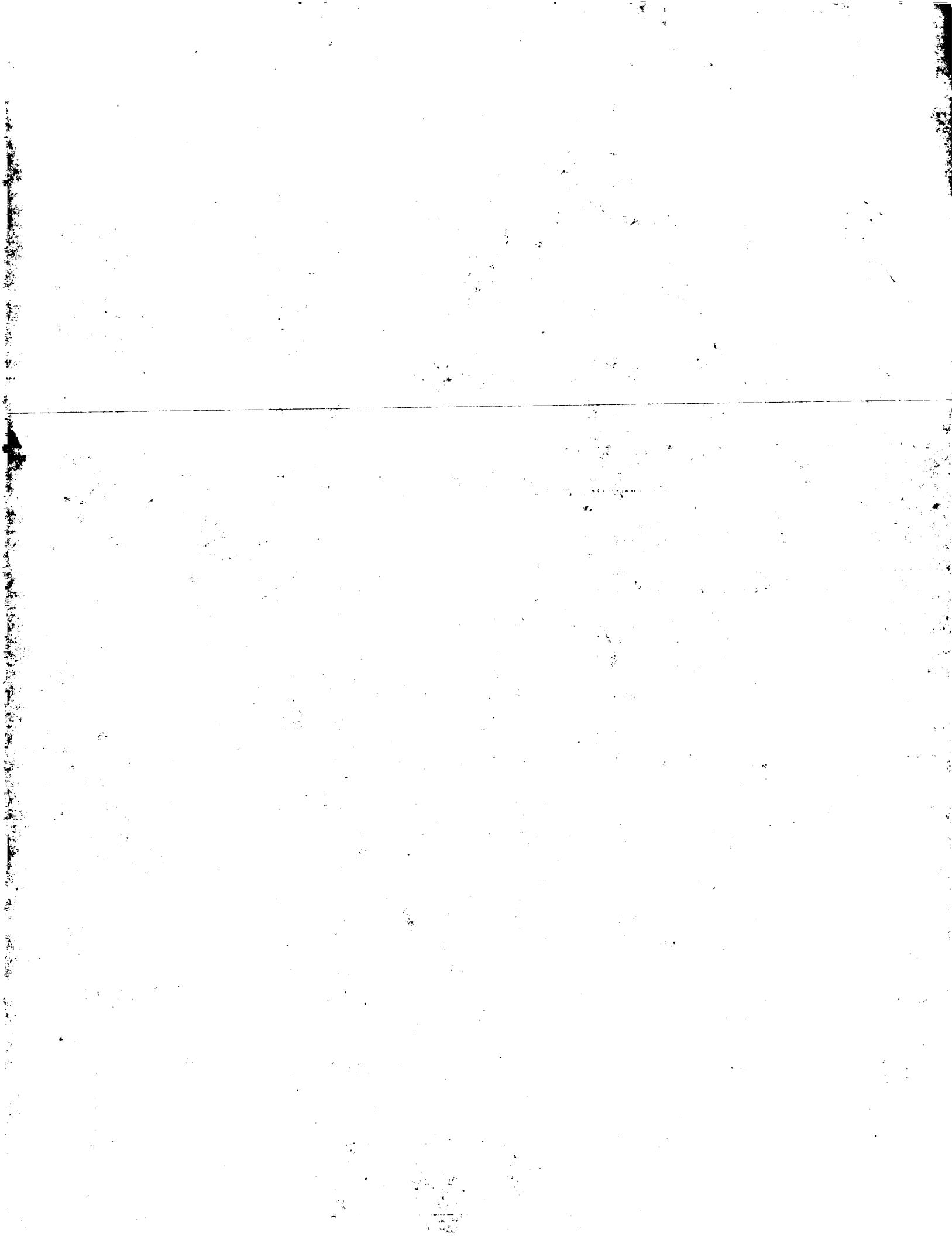
\_\_\_\_\_

2. The election  was

was not

made before the expiration of 19 months from the priority date or, where Rule 32 applies, within the time limit under Rule 32.2(b).

|   |   |
|---|---|
| The International Bureau of WIPO<br>34, chemin des Colombettes<br>1211 Geneva 20, Switzerland<br><br>Facsimile No.: (41-22) 740.14.35 | Authorized officer:<br><br>J. Zahra<br>Telephone No.: (41-22) 338.83.38 |
|---|---|



## 特許協力条約

PCT

EP

US

## 国際調査報告

(法8条、法施行規則第40、41条)  
〔PCT18条、PCT規則43、44〕

|                            |   |                         |
|----------------------------|---|-------------------------|
| 出願人又は代理人<br>の書類記号 99009PCT | 今後の手続きについては、国際調査報告の送付通知様式(PCT/ISA/220)<br>及び下記5を参照すること。 |                         |
| 国際出願番号<br>PCT/JP99/02098   | 国際出願日<br>(日.月.年) 20.04.99                               | 優先日<br>(日.月.年) 20.04.98 |
| 出願人(氏名又は名称)<br>エーザイ株式会社    |   |                         |

国際調査機関が作成したこの国際調査報告を法施行規則第41条(PCT18条)の規定に従い出願人に送付する。  
この写しは国際事務局にも送付される。

この国際調査報告は、全部で 3 ページである。 この調査報告に引用された先行技術文献の写しも添付されている。

1. 国際調査報告の基礎
  - a. 言語は、下記に示す場合を除くほか、この国際出願がされたものに基づき国際調査を行った。
  この国際調査機関に提出された国際出願の翻訳文に基づき国際調査を行った。
  - b. この国際出願は、ヌクレオチド又はアミノ酸配列を含んでおり、次の配列表に基づき国際調査を行った。
  この国際出願に含まれる書面による配列表
  この国際出願と共に提出されたフレキシブルディスクによる配列表
  出願後に、この国際調査機関に提出された書面による配列表
  出願後に、この国際調査機関に提出されたフレキシブルディスクによる配列表
  出願後に提出した書面による配列表が、出願時における国際出願の開示の範囲を超える事項を含まない旨の陳述書の提出があった。
  書面による配列表に記載した配列とフレキシブルディスクによる配列表に記録した配列が同一である旨の陳述書の提出があった。
2.  請求の範囲の一部の調査ができない(第I欄参照)。
3.  発明の單一性が欠如している(第II欄参照)。
4. 発明の名称は
  出願人が提出したものを承認する。
  次に示すように国際調査機関が作成した。

---

5. 要約は
  出願人が提出したものを承認する。
  第III欄に示されているように、法施行規則第47条(PCT規則38.2(b))の規定により国際調査機関が作成した。出願人は、この国際調査報告の発送の日から1ヶ月以内にこの国際調査機関に意見を提出することができる。
6. 要約書とともに公表される図は、  
第\_\_\_\_\_図とする。 出願人が示したとおりである。  なし
  - 出願人は図を示さなかった。
  - 本図は発明の特徴を一層よく表している。



## A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. C1° A61K31/44, A61K9/28, A61K47/02, A61K47/32  
A61K47/38

## B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. C1° A61K31/44, A61K9/28, A61K47/02, A61K47/32  
A61K47/38

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CA (STN)

## C. 関連すると認められる文献

| 引用文献の<br>カテゴリー* | 引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示   | 関連する<br>請求の範囲の番号 |
|-----------------|---|------------------|
| X               | WO, 9222284, A1 (ビイグ グルデン ロンベルグ ヒエミツシエ フアブリック ケゼルシャフト ミット ベシュレンクテル ハツシング) 23. 12月. 1992 (23. 12. 92) & JP, 6-508118, A & EP589981, A2 | 1-6<br>7-15      |
| X               | JP, 9-511257, A (エステベ・キミカ・エス・エ) 11. 11月. 1997 (11. 11. 97) & WO, 9623500, A1&US, 5626875, A   | 1-6<br>7-15      |
| A               | JP, 9-216847, A (天野製薬株式会社) 19. 8月. 1997 (19. 08. 97) ファミリーなし  | 1-13<br>14, 15   |
| X               | Drug Development and Industrial Pharmacy, vol. 18, no. 13, p1437-1447, 1992, Teturo Tabata et al, 「STABILIZATION OF A NEW ANTIUL      | 1-6<br>7-15      |
| Y               |   |                  |

 C欄の続きにも文献が列挙されている。 パテントファミリーに関する別紙を参照。

## \* 引用文献のカテゴリー

- 「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
- 「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
- 「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)
- 「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
- 「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

## の日の後に公表された文献

- 「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
- 「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
- 「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
- 「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

12. 07. 99

国際調査報告の発送日

21.07.99

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号 100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

鶴見 秀紀

4C 8415

印

電話番号 03-3581-1101 内線 3452



| C (続き) 関連すると認められる文献 |  | 関連する<br>請求の範囲の番号 |
|---------------------|--|------------------|
| 引用文献の<br>カテゴリー*     | 引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示                                      |                  |
|                     | CER DRUG (LANSOPRAZOLE) IN THE SOLID DOSAGE FORMS」特にp1442.<br>table5参照 |                  |





|   |    |    |  |
|---|----|----|--|
| (51) 国際特許分類6<br>A61K 31/44, 9/28, 47/02, 47/32, 47/38   |    | A1 | (11) 国際公開番号<br>WO99/53918<br><br>(43) 国際公開日<br>1999年10月28日(28.10.99)                                   |
| (21) 国際出願番号<br>PCT/JP99/02098   |    |    | 青木 茂(AOKI, Shigeru)[JP/JP]<br>〒501-6027 岐阜県羽島郡川島町緑町2-15 Gifu, (JP)                                     |
| (22) 国際出願日<br>1999年4月20日(20.04.99)  |    |    | 加藤晃良(KATO, Akira)[JP/JP]<br>〒305-0035 茨城県つくば市松代5-2-27 Ibaraki, (JP)                                    |
| (30) 優先権データ<br>特願平10/109288<br>1998年4月20日(20.04.98)   | JP |    | 河村政男(KAWAMURA, Masao)[JP/JP]<br>〒367-0063 埼玉県本庄市下野原67-13 Saitama, (JP)                                 |
| (71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について)<br>エーザイ株式会社(EISAI CO., LTD.)[JP/JP]<br>〒112-8088 東京都文京区小石川4丁目6番10号 Tokyo, (JP)            |    |    | 藤岡 賢(FUJIOKA, Satoshi)[JP/JP]<br>〒491-0051 愛知県一宮市今伊勢町馬寄字舟入39番地の1<br>Aichi, (JP)                        |
| (72) 発明者 ; および<br>(75) 発明者／出願人 (米国についてのみ)<br>鶴飼宏治(UKAI, Koji)[JP/JP]<br>〒500-8384 岐阜県岐阜市薮田南3-3-1 STEP井上203 Gifu, (JP) |    |    | (74) 代理人<br>弁理士 古谷 馨, 外(FURUYA, Kaoru et al.)<br>〒103-0012 東京都中央区日本橋堀留町1-8-11 日本橋TMビル<br>Tokyo, (JP)   |
| 市川正己(ICHIKAWA, Masaki)[JP/JP]<br>〒300-0065 茨城県土浦市常名4016-129 Ibaraki, (JP)   |    |    | (81) 指定国 CA, CN, KR, US, 欧州特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE) |
| 加藤 隆(KATO, Takashi)[JP/JP]<br>〒305-0031 茨城県つくば市吾妻3-16-2 セラヴィ203<br>Ibaraki, (JP)                                      |    |    | 添付公開書類<br>国際調査報告書  |
| 菅谷幸子(SUGAYA, Yukiko)[JP/JP]<br>〒305-0035 茨城県つくば市松代3-305-302 Ibaraki, (JP)   |    |    |  |
| 鈴木康之(SUZUKI, Yasuyuki)[JP/JP]<br>〒305-0854 茨城県つくば市上横場2520-4 Ibaraki, (JP)   |    |    |  |

(54)Title: STABILIZED COMPOSITIONS CONTAINING BENZIMIDAZOLE-TYPE COMPOUNDS

(54)発明の名称 安定化したベンズイミダゾール系化合物含有組成物

(57) Abstract

Chemically stabilized preparations of benzimidazole-type compounds. These compositions comprise the benzimidazole-type compounds or alkali metal salts thereof together with at least one substance selected from among sodium carbonate, potassium carbonate, sodium hydroxide, potassium hydroxide, aminoalkyl methacrylate copolymer E, arginine aspartate, hydroxypropyl cellulose and crospovidone.

(57)要約

本発明は、ベンズイミダゾール系化合物の化学的に安定な製剤を提供する。すなわち、ベンズイミダゾール系化合物又はそのアルカリ金属塩に炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、アミノアルキルメタアクリレートコポリマーE、アルギニンアスパラギン酸塩、ヒドロキシプロピルセルロース及びクロスポビドンから選ばれる1種以上の物質を配合してなる組成物である。

PCTに基づいて公開される国際出願のパンフレット第一頁に掲載されたPCT加盟国を同定するために使用されるコード(参考情報)

|                 |            |                   |               |
|-----------------|------------|-------------------|---------------|
| AE アラブ首長国連邦     | DM ドミニカ    | KZ カザフスタン         | RU ロシア        |
| AL アルバニア        | EE エストニア   | LC セントルシア         | SD スーダン       |
| AM アルメニア        | ES スペイン    | LI リヒテンシュタイン      | SE スウェーデン     |
| AT オーストリア       | FI フィンランド  | LK スリ・ランカ         | SG シンガポール     |
| AU オーストラリア      | FR フランス    | LR リベリア           | SI スロヴェニア     |
| AZ アゼルバイジャン     | GA ガボン     | LS レソト            | SK スロ伐キア      |
| BA ボスニア・ヘルツェゴビナ | GB 英国      | LT リトアニア          | SL シエラ・レオネ    |
| BB バルバドス        | GD グレナダ    | LU ルクセンブルグ        | SN セネガル       |
| BE ベルギー         | GE グルジア    | LV ラトヴィア          | SZ スワジランド     |
| BF ブルガリア・ファソ    | GH ガーナ     | MA モロッコ           | TD チャード       |
| BG ブルガリア        | GM ガンビア    | MC モナコ            | TG トーゴー       |
| BJ ベナン          | GN ギニア     | MD モルドヴァ          | TJ タジキスタン     |
| BR ブラジル         | GW ギニア・ビサオ | MG マダガスカル         | TZ タンザニア      |
| BY ベラルーシ        | GR ギリシャ    | MK マケドニア旧ユーゴスラヴィア | TM トルコメニスタン   |
| CA カナダ          | HR クロアチア   | 共和国               | TR トルコ        |
| CF 中央アフリカ       | HU ハンガリー   | ML マリ             | TT トリニダッド・トバゴ |
| CG コンゴー         | ID インドネシア  | MN モンゴル           | UA ウクライナ      |
| CH スイス          | IE アイルランド  | MR モーリタニア         | UG ウガンダ       |
| CI コートジボアール     | IL イスラエル   | MW マラウイ           | US 米国         |
| CM カメルーン        | IN インド     | MX メキシコ           | UZ ウズベキスタン    |
| CN 中国           | IS アイスランド  | NE ニジエール          | VN ヴィエトナム     |
| CR コスタ・リカ       | IT イタリア    | NL オランダ           | YU ユーゴスラビア    |
| CU キューバ         | JP 日本      | NO ノールウェー         | ZA 南アフリカ共和国   |
| CY キプロス         | KE ケニア     | NZ ニュージーランド       | ZW ジンバブエ      |
| CZ チェコ          | KG キルギスタン  | PL ポーランド          |               |
| DE ドイツ          | KP 北朝鮮     | PT ポルトガル          |               |
| DK デンマーク        | KR 韓国      | RO ルーマニア          |               |

## 明細書

## 安定化したベンズイミダゾール系化合物含有組成物

## 発明の属する技術分野

本発明は、ベンズイミダゾール系化合物又はそのアルカリ金属塩を含有する内服用固形製剤に関する。

## 従来の技術

ベンズイミダゾール系化合物又はそのアルカリ金属塩は、いわゆるプロトンポンプの強い阻害作用を有し、胃酸分泌を抑制することにより、胃潰瘍、十二指腸潰瘍等の治療剤として広く使用されている。一方、ベンズイミダゾール系化合物は化学的に非常に不安定なため、製剤化にあたっては種々の工夫がなされている。例えば、特開昭62-277322号公報にはベンズイミダゾール系化合物にマグネシウム及び／又はカルシウムの塩基性無機塩を配合することを特徴とする安定化された医薬組成物の製法が開示され、特開昭62-258320号公報にはベンズイミダゾール系化合物を含む核部分にアルカリ化合物を配合し、水溶性ないし水で急速に分解する錠剤の賦形剤、又は重合体で水溶性のフィルム形成化合物等により被覆しさらに腸溶性皮膜で被覆する経口医薬製剤が開示されている。

しかしながら、上記技術によっても製剤における安定性は充分ではなく、更なる改善が求められている。すなわち本発明は、ベンズイミダゾール系化合物を含有する内服用固形製剤のより一層の安定化を目的とするものである。

## 発明の開示

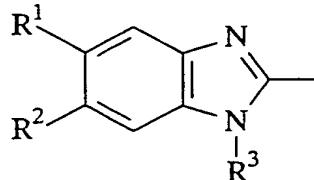
本発明は、下記に示す構造式（式1）で示されるベンズイミダゾール系化合物又はそのアルカリ金属塩に炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、アミノアルキルメタアクリレートコポリマーE、アルギニンアスパラギン酸塩、ヒドロキシプロピルセルロース及びクロスボビドンから選ばれる

1種以上の物質を配合してなる組成物である。

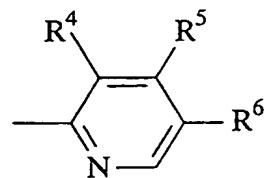
式 1



式 1 中  $\text{Het}^1$  は



であり、 $\text{Het}^2$  は



であり、 $\text{R}^1$  および  $\text{R}^2$  は同じかまたは異なっていて、水素、メトキシ及びジフルオロメトキシから選択され、 $\text{R}^3$  は水素及びナトリウムから選択され、 $\text{R}^4$ 、 $\text{R}^5$  および  $\text{R}^6$  は同じかまたは異なっていて、水素、メチル、メトキシ、メトキシプロポキシ及びトリフルオロエトキシから選択される。

さらに、本発明は式 1 で示されるベンズイミダゾール系化合物又はそのアルカリ金属塩に炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、アミノアルキルメタアクリレートコポリマー E、アルギニンアスパラギン酸塩、ヒドロキシプロピルセルロース及びクロスボビドンから選ばれる 1種以上の物質を配合してなる核に腸溶性皮膜を被覆した製剤である。

また、本発明は式 1 で示されるベンズイミダゾール系化合物又はそのアルカリ金属塩に炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、アミノアルキルメタアクリレートコポリマー E、アルギニンアスパラギン酸塩、ヒドロキシプロピルセルロース及びクロスボビドンから選ばれる 1種以上の物質を配合してなる核に中間皮膜を被覆し、更に腸溶性皮膜を被覆した製剤である。

本発明は、また、式 1 で示されるベンズイミダゾール系化合物又はそのアルカリ金属塩に、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、アミノアルキルメタアクリレートコポリマー E、アルギニンアスパラギン酸塩、ヒドロキシプロピルセルロース及びクロスボビドンから選ばれる 1種以上の物質を配合してなる核に中間皮膜を被覆し、更に腸溶性皮膜を被覆し、次に防湿性皮膜を被覆した製剤である。

本発明は、(A)式1で示されるベンズイミダゾール系化合物又はそのアルカリ金属塩および(B)炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、アミノアルキルメタアクリレートコポリマーE、アルギニンアスパラギン酸塩、ヒドロキシプロピルセルロース及びクロスopolビドンからなる群より選ばれる少なくとも1種の物質を含む医薬組成物である。

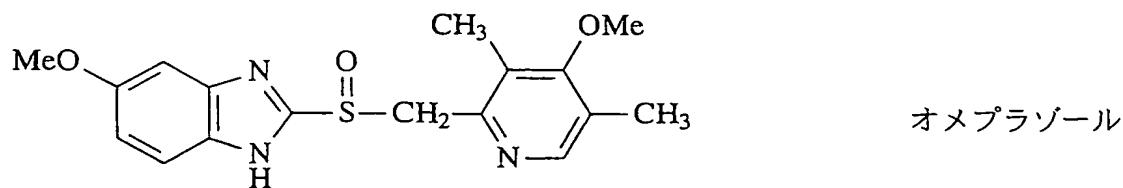
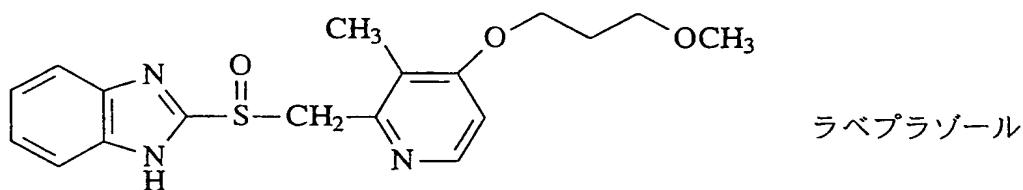
また本発明は、上記の組成物よりなる核および腸溶性皮膜よりなる医薬製剤である。製剤は核の他に、中間皮膜、腸溶性皮膜及び防湿性皮膜を含んでもよい。

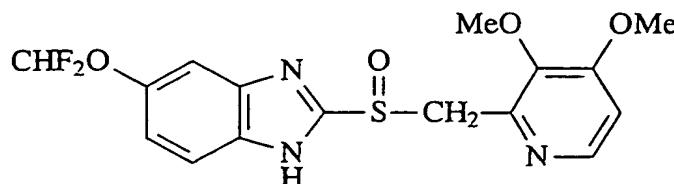
防湿性皮膜は、ベンズイミダゾール系化合物にとどまらず、水分存在下で分解が促進され、且つ胃酸との接触時にも分解促進が認められる薬物にも有用である。即ち、本発明は、水分存在下で分解が促進され且つ胃酸中で化学的に不安定な薬物を配合してなる核に腸溶性皮膜を被覆し、更に防湿性皮膜を被覆した製剤である。

また、本発明は、水分存在下で分解が促進され且つ胃酸中で化学的に不安定な薬物を配合してなる核に中間皮膜を被覆し、更に腸溶性皮膜を被覆し、次に防湿性皮膜を被覆した製剤である。

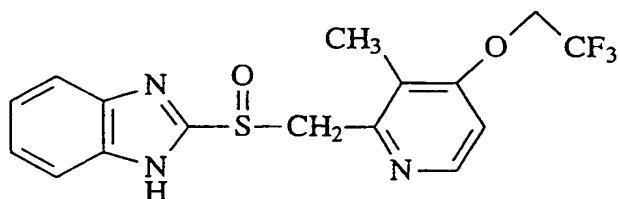
本発明におけるベンズイミダゾール系化合物又はそのアルカリ金属塩の好ましい例としては、ラベプラゾール、オメプラゾール、パントプラゾール、ランソプラゾールまたはそのナトリウム塩、カリウム塩等を挙げることができる。各化合物の構造式を式3に示す。

式3





パントプラゾール



ランソプラゾール

以下、ベンズイミダゾール系化合物又はそのアルカリ金属塩をベンズイミダゾール系化合物と称する。

本発明におけるベンズイミダゾール系化合物は公知の方法により製造することができる。例えば、特開昭52-62275号公報、特開昭54-141783号公報、特開平1-6270号公報等に開示される方法により製造することができる。

本発明における炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム及びヒドロキシプロピルセルロースは日本薬局方収載品であり、市販のものを容易に入手できる。アミノアルキルメタアクリレートコポリマーEは日本薬局方外医薬品規格に収載されており、容易に入手可能である。また、クロスポビドンは医薬品添加物規格に収載されている物質であり、粒径の異なる種々のグレードの市販品を容易に入手可能であるが、必要に応じてハンマーミル等の粉碎装置を用いて粒径を調整できる。

本発明におけるベンズイミダゾール系化合物と炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、アミノアルキルメタアクリレートコポリマーE、アルギニンアスパラギン酸塩、ヒドロキシプロピルセルロース及びクロスポビドンから選ばれる1種以上の物質との配合比率は、ベンズイミダゾール系化合物1重量部に対して総量で0.01～20重量部、好ましくは0.01～10重量部、さらに好ましくは0.1～10重量部である。本発明においては、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、アミノアルキル

メタアクリレートコポリマーE、アルギニンアスパラギン酸塩、ヒドロキシプロピルセルロース及びクロスボビドンを単独で用いることもできるし、またこれらを2種以上組み合わせて用いることもできる。これらのうち、ベンズイミダゾール系化合物に水酸化ナトリウム、水酸化カリウム及び/又は炭酸ナトリウムを配合することが効果的であり、ベンズイミダゾール系化合物に1)クロスボビドンと2)水酸化ナトリウム、水酸化カリウム及び/又は炭酸ナトリウムを配合すると更に効果的である。この物質の組み合わせにおいて、配合比率は、ベンズイミダゾール系化合物1重量部に対して0.01~20重量部であるが、望ましくは、クロスボビドンが0.5~5重量部、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム及び/又は炭酸ナトリウムが0.01~2重量部である。

ベンズイミダゾール系化合物は、加温・加湿保存条件下における分解時には、特に色の着色変化が大きく認められる。本発明における上記の種々の添加剤を配合した組成物及び/又は製剤は、含量安定性の向上だけでなく、着色変化を抑制するという極めて顕著な効果を有している。

本発明に係るベンズイミダゾール系化合物と炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、アミノアルキルメタアクリレートコポリマーE、アルギニンアスパラギン酸塩、ヒドロキシプロピルセルロース及びクロスボビドンから選ばれる1種以上の物質を配合してなる組成物を用いて製剤を製造するには、通常用いられる乳糖、マンニトール等の賦形剤を用いることができる。結合剤としてはヒドロキシプロピルセルロース、崩壊剤としてはクロスボビドンを用いることが望ましい。

また、一般に崩壊剤として用いられるクロスボビドンは、微粉碎することにより本来の崩壊剤としての崩壊力、膨潤力を減少させる事ができることが知られている。微粉碎化した粒径の小さいクロスボビドンは、本発明においてはベンズイミダゾール系化合物の安定化剤として使用するものであり、通常の崩壊剤としての添加量（通常は10%以下）を上回る添加が可能である。微粉碎化したクロスボビドンの平均粒径は、数 $\mu\text{m}$ ~50 $\mu\text{m}$ 、4 $\mu\text{m}$ ~50 $\mu\text{m}$ がさらに望ましい。

したがって、本発明に係る組成物又は製剤において、クロスボビドンは、平均

粒径が数  $\mu\text{m}$  ~ 50  $\mu\text{m}$ 、好ましくは4  $\mu\text{m}$  ~ 50  $\mu\text{m}$  の粒径の小さい微粉クロススポビドンを使用することが好ましい。もちろん、微粉クロススポビドンと通常のクロススポビドンを併用してもよい。

また、クロススポビドン中には、製造メーカーやロットにより異なるものの、不純物として極微量の過酸化物を含有していることが多い。ベンズイミダゾール系化合物は酸化されやすい性質を有する為、クロススポビドンとの配合時には、抗酸化剤を含有させてもよい。

抗酸化剤は、例えば、亜硫酸ナトリウム、ピロ亜硫酸ナトリウム、ビタミンE類、ロンガリット、チオグリセロール、チオ硫酸ナトリウム、アスコルビン酸塩、アセチルシスティンなどが挙げられるが、これらに限定される訳ではない。

また本発明は、式1で示されるベンズイミダゾール系化合物に炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、アミノアルキルメタアクリレートコポリマーE、アルギニンアスパラギン酸塩、ヒドロキシプロピルセルロース及びクロススポビドンから選ばれる1種以上の物質を配合してなる核に腸溶性皮膜を被覆した製剤である。本発明において、核とは、錠剤、顆粒剤などを意味する。また、本発明は、精製白糖、白糖・デンプン混合物若しくは結晶セルロース等から成る球状顆粒をシード顆粒として、ベンズイミダゾール系化合物と炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、アミノアルキルメタアクリレートコポリマーE、アルギニンアスパラギン酸塩、ヒドロキシプロピルセルロース及びクロススポビドンから選ばれる1種以上の物質を層積又はコーティングしてなる核に腸溶性皮膜を被覆した製剤も含むものである。ベンズイミダゾール系化合物は酸性状態において極めて不安定であり、ベンズイミダゾール系化合物を服用した場合、胃内において胃酸と接触すると直ちに分解し、その生理活性を失う。したがって、胃内における分解を防ぐためには胃内で溶解しない製剤、すなわちベンズイミダゾール系化合物を含む核に腸溶性の物質を被覆した製剤とする必要があるのである。

さらに本発明は、式1で示されるベンズイミダゾール系化合物に炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、アミノアルキルメタア

クリレートコポリマーE、アルギニンアスパラギン酸塩、ヒドロキシプロピルセルロース及びクロスボビドンから選ばれる1種以上の物質を配合してなる核に中間皮膜を被覆し、更に腸溶性皮膜を被覆した製剤である。腸溶性皮膜は一般に酸性物質であるため、ベンズイミダゾール系化合物との直接接触は好ましくない。そこでベンズイミダゾール系化合物を含有する核と腸溶性皮膜の中間に、不活性な中間皮膜を施すことができる。ここで不活性とはベンズイミダゾール系化合物の安定性に悪影響を及ぼさない物質である。不活性な中間皮膜は水溶性高分子、水溶解性若しくは水分散性物質、水不溶性物質のいずれでもよく具体的には、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、アミノアルキルメタクリレートコポリマーE、乳糖、マンニトール、デンプン、結晶セルロース、エチルセルロース、酢酸ビニル等を挙げることができる。なお、特開平1-290628号公報に開示されているように、水不溶性物質で中間皮膜を施す場合には、皮膜中に水不溶性の微粒子を混合してもよい。

本発明は、また、上記の腸溶性皮膜を被覆した製剤に、防湿性皮膜を被覆してもよい。防湿性皮膜とは、水蒸気の通過を抑制する皮膜のことであり、機能的には、皮膜自体が水蒸気の透過性を抑制する皮膜や皮膜中に水蒸気を捕獲して内部への水蒸気の流入を抑制する皮膜等が挙げられる。

防湿性皮膜は、ベンズイミダゾール系化合物への水分の侵入を防御して安定性を向上させると共に、微粉碎化したクロスボビドンの吸湿時の膨潤に由来する錠剤のひび割れや変形を防止する機能を有している。

防湿性皮膜は、水溶性皮膜でも水不溶性皮膜でも良く、例えば、ポリビニルアセタールジエチルアミノアセテート、HA三共（ポリビニルアセタールジエチルアミノアセテート、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ステアリン酸、フマル酸の混合物）、ポリビニルアルコールなどから成る皮膜や、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、エチルセルロースなどのセルロース誘導体を1種以上配合してなる皮膜、及び/又は白糖を主成分とする糖衣皮膜などが挙げられるが、これらに限定される訳ではない。

防湿性皮膜は、ベンズイミダゾール系化合物にとどまらず、同様の化学的性質

を有する薬物を含有する製剤にも有用である。即ち、水分存在下で分解が促進され、且つ胃酸との接触時にも分解促進が認められる薬物を含有する製剤において効果が顕著に認められる。

即ち、本発明は、水分存在下で分解が促進され且つ胃酸中で化学的に不安定な薬物を配合してなる核に腸溶性皮膜を被覆し、更に防湿性皮膜を被覆した製剤である。また、腸溶性皮膜と防湿性皮膜の間に、中間皮膜を被覆してもよい。

本発明においては、式1で表されるベンズイミダゾール系化合物が、ラベプラゾールである場合に、特に優れた効果を示す。

即ち、本発明は、好ましくは、式3で示されるラベプラゾール又はそのアルカリ金属塩に、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム及び/又は炭酸ナトリウムを配合してなる組成物である。

また、本発明は、好ましくは、式3で示されるラベプラゾール又はそのアルカリ金属塩に、1) クロスポビドンと2) 水酸化ナトリウム、水酸化カリウム及び/又は炭酸ナトリウムを配合してなる組成物である。

クロスポビドンは、前述のように、平均粒径を数 $\mu\text{m}$ ~50 $\mu\text{m}$ に微粉碎したものを使用することが好ましい。また、抗酸化剤は、前述のようにクロスポビドン中に含まれる極微量の過酸化物の影響を防止する為に添加してもよい。したがって、ラベプラゾール又はそのアルカリ金属塩に1) クロスポビドンと2) 水酸化ナトリウム、水酸化カリウム及び/又は炭酸ナトリウムを配合してなる組成物中に、抗酸化剤を配合してもよい。

本発明は、また、好ましくは、式3で示されるラベプラゾール又はそのアルカリ金属塩に1) クロスポビドンと2) 水酸化ナトリウム、水酸化カリウム及び/又は炭酸ナトリウムを配合してなる核に腸溶性皮膜を被覆した製剤である。

さらに、本発明は、好ましくは、式3で示されるラベプラゾール又はそのアルカリ金属塩に1) クロスポビドンと2) 水酸化ナトリウム、水酸化カリウム及び/又は炭酸ナトリウムを配合してなる核に中間皮膜を被覆し、更に腸溶性皮膜を被覆した製剤である。

本発明は、また、好ましくは、式3で示されるラベプラゾール又はそのアルカリ

り金属塩に 1) クロスポビドンと 2) 水酸化ナトリウム、水酸化カリウム及び/又は炭酸ナトリウムを配合してなる核に中間皮膜を被覆し、更に腸溶性皮膜を被覆し、次に防湿性皮膜を被覆した製剤である。

本発明に係る組成物又は製剤は、通常用いられる方法により製造することができる。

即ち、例えば、ベンズイミダゾール系化合物又はそのアルカリ金属塩に炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、アミノアルキルメタアクリレートコポリマーE、アルギニンアスパラギン酸塩、ヒドロキシプロピルセルロース及びクロスポビドンから選ばれる 1 種以上の物質を配合し、賦形剤を加えて乾式又は湿式造粒を行い、必要に応じてクロスポビドン等の崩壊剤を加えて打錠し製することができる。また、例えば、ベンズイミダゾール系化合物又はそのアルカリ金属塩に、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、アミノアルキルメタアクリレートコポリマーE、アルギニンアスパラギン酸塩、ヒドロキシプロピルセルロース及びクロスポビドンから選ばれる 1 種以上の物質を高密度に配合したベンズイミダゾール含有顆粒とベンズイミダゾール系化合物を含有しないプラセボ顆粒を調製後に、両顆粒を混合し、必要に応じてクロスポビドン等の崩壊剤を加えて打錠してもよい。もちろん、これらの方法に限定される訳ではない。

具体例として、例えば、ベンズイミダゾール系化合物であるラベプラゾールナトリウム 100 g、炭酸ナトリウム 30 g、マンニトール 130 g を混合し、さらに混合しながらエタノールに溶解したヒドロキシプロピルセルロースを徐々に加えて造粒し、乾燥後 24 メッシュ篩で篩過する。これにクロスポビドン 30 g、ステアリン酸カルシウム 2 g を加えて混合後打錠して 1 錠 135 mg の錠剤を得ることができる。

この錠剤に、流動層装置を用いてヒドロキシプロピルセルロースのエタノール溶液を噴霧し、さらに、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート又は腸溶性メタアクリル酸コポリマーの水/エタノール溶液を噴霧して中間皮膜を施した腸溶錠を製造することができる。

本発明によると非常に不安定なベンズイミダゾール系化合物の安定化が可能である。その効果例を以下に示す。

### 実験例

ラベプラゾールナトリウム 50 mg と下記の表に示す添加剤 450 mg を乳鉢で混合した。

これを透明なガラス瓶に入れ、冷所、60°C 及び 40°C 相対湿度 75% で 1 週間保存し、高速液体クロマトグラフィーにより含量を測定した。冷所保存品の含量を 100% としたときの各条件下における残存率を表 1 から 3 に示した。また、色の着色変化について目視で評価した。ラベプラゾールナトリウムは、表 1 では非晶質、表 2 と表 3 では結晶質を使用した。なお、表 1 においては対照として非晶質ラベプラゾールナトリウム単独のほかに崩壊剤として使用される低置換度ヒドロキシプロピルセルロース（表中 L-HPC と表示）を配合したものを用い、表 2 においてはさらに制酸剤として使用されるアルカリ性無機塩である水酸化アルミニウム（表中 Al(OH)<sub>3</sub> と表示）を配合したものを用い、表 3 においては結合剤として用いられるポリビニルピロリドン（表中 PVP と表示）を配合した試料を用いた。

表 1 ラベプラゾールナトリウムの接触試験

|    |                      | 60°C | 40°C-75%RH |
|----|----------------------|------|------------|
| 対照 | ラベプラゾールナトリウム（非晶質）    | 99.1 | 93.9       |
|    | ラベプラゾールナトリウム+L-HPC   | 80.4 | 73.3       |
| 本願 | ラベプラゾールナトリウム+クロスボビドン | 98.1 | 90.4       |

単位：%

表 2 ラベプラゾールナトリウム（結晶質）の接触試験

|    |  | 60°C | 40°C-75%RH |
|----|--|------|------------|
| 対照 | ラベプラゾールナトリウム（結晶質）                            | 99.8 | 91.8       |
|    | ラベプラゾールナトリウム+L-HPC                           | 62.2 | 75.0       |
|    | ラベプラゾールナトリウム+Al(OH) <sub>3</sub>             | 36.9 | 26.2       |
| 本願 | ラベプラゾールナトリウム+クロスボビドン                         | 93.3 | 89.5       |
|    | ラベプラゾールナトリウム+Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> | 99.1 | 90.3       |
|    | ラベプラゾールナトリウム+Arg·Asp                         | 97.5 | 90.7       |

単位：%

表3 ラベプラゾールナトリウム（結晶質）の接触試験

|    |  | 60°C  | 40°C-75%RH |
|----|--|-------|------------|
| 対照 | ラベプラゾールナトリウム（結晶質）                            | 97.3  | 86.9       |
|    | ラベプラゾールナトリウム+PVP                             | 89.5  | 67.7       |
| 本願 | ラベプラゾールナトリウム                                 | 92.0  | 86.9       |
|    | +ヒドロキシプロピルセルロース                              |       |            |
|    | ラベプラゾールナトリウム+Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> | 93.0  | 82.8       |
|    | ラベプラゾールナトリウム+NaOH                            | 91.6  | 98.8       |
|    | ラベプラゾールナトリウム+KOH                             | 92.6  | 96.8       |
|    | ラベプラゾールナトリウム+オイドラギットE                        | 102.4 | 86.0       |
|    | ラベプラゾールナトリウム+K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>  | 104.5 | 81.3       |

単位：%

本願発明に係る配合試料の着色変化は、いずれも対照と比較して小さかった。

さらに、表1～3の含量安定性の結果から、本願発明に係る炭酸ナトリウム（表中Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>と表示）、炭酸カリウム（表中K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>と表示）、水酸化ナトリウム（表中NaOHと表示）、水酸化カリウム（表中KOHと表示）、アミノアルキルメタアクリレートコポリマーE（表中オイドラギットE（登録商標）と表示）、アルギニン・アスパラギン酸塩（表中Arg・Aspと表示）、ヒドロキシプロピルセルロース及びクロスボビドンは、ベンズイミダゾール系化合物を安定化することが明らかである。

#### 錠剤中の炭酸ナトリウムの効果

下記に示す実施例4～9で得られた炭酸ナトリウム添加量の異なる錠剤を、40°C相対湿度75%で1週間保存した後に、高速液体クロマトグラフィーにより測定した錠剤中のラベプラゾールナトリウム含量を表4に示した。

表4 湿式造粒法による錠剤処方の安定性評価

| 処方         | 実施例4 | 実施例5 | 実施例6 | 実施例7 | 実施例8 | 実施例9 |
|------------|------|------|------|------|------|------|
| (1週間)      |      |      |      |      |      |      |
| 冷所         | 99.4 | 99.0 | 98.7 | 99.4 | 99.5 | 98.9 |
| 40°C-75%RH | 83.8 | 85.7 | 85.1 | 92.5 | 92.8 | 95.5 |
| (1ヶ月)      |      |      |      |      |      |      |
| 冷所         | 99.7 | 99.7 | 99.7 | 99.7 | 99.7 | 99.6 |
| 25°C-75%RH | 97.8 | 98.5 | 98.3 | 99.2 | 99.3 | 99.3 |

単位：%

炭酸ナトリウムの添加量に依存して錠剤中のラベプラゾールナトリウム含量安定性が向上することから、本発明における炭酸ナトリウムの添加効果は明らかである。

#### 錠剤中のクロススポビドンの効果

下記に示す実施例10～12で得られたクロススポビドン粉末の添加量の異なる錠剤を、40℃相対湿度75%で1週間保存した後に、高速液体クロマトグラフィーにより測定した錠剤中のラベプラゾールナトリウム含量を表5に示した。また、錠剤の色の変化に関しては、クロススポビドン粉末の添加量が多いほど、錠剤の着色変化が少なかった。

表5 湿式造粒法によるクロススポビドン添加錠剤の安定性

| 処方         | 実施例10 | 実施例11 | 実施例12 |
|------------|-------|-------|-------|
| (1週間)      |       |       |       |
| 冷所         | 99.7  | 99.7  | 99.7  |
| 40°C-75%RH | 97.8  | 98.5  | 98.3  |
| (1ヶ月)      |       |       |       |
| 冷所         | 99.4  | 99.0  | 98.7  |
| 40°C-75%RH | 83.8  | 85.7  | 85.1  |

単位：%

クロススポビドンを添加するとベンゾイミダゾール系化合物の安定性が向上することは、明らかである。

#### 錠剤中の微粉化クロススポビドンの効果

下記に示す実施例16～18で得られた平均粒径の異なるクロススポビドンを添加した錠剤の厚さを、冷所及び25℃相対湿度75%で各々1ヶ月保存した後に測定し、25℃相対湿度75%保存錠剤の冷所保存錠剤に対する膨張率を評価した。その結果、平均粒径5.1μm、1.2μm、6μmのクロススポビドンを含有する錠剤の膨張率は、各々、1.61、1.48、1.43であった。

クロススポビドンは、平均粒径の小さい微粉にするほど、錠剤の膨潤度が減少する為、錠剤の膨張に起因するひびわれや変形が少なくなる。したがって、クロススポビドンの微粉化が、錠剤の形状の安定性向上に寄与することは、明らかである。

### 腸溶性皮膜を被覆した製剤に施した防湿性皮膜の効果

下記に示す実施例19～20で得られた腸溶性皮膜被覆錠剤、腸溶性皮膜と防湿性皮膜の両者を被覆した錠剤を、25℃相対湿度75%で1週間保存した後に、錠剤中のラベプラゾールの類縁物質量を高速液体クロマトグラフィーで測定した。その結果、腸溶性皮膜被覆錠剤、腸溶性皮膜と防湿性皮膜の両者を被覆した錠剤の類縁物質量は、各々、2.88%、2.23%であった。

腸溶性皮膜と防湿性皮膜の両者を被覆した製剤は、腸溶性皮膜被覆錠剤と比較して同等若しくはそれ以上の安定性を有することは、明らかである。

下記に示す実施例21～23で得られたプラセボ錠剤の厚さを、冷所及び40℃相対湿度75%で各々1週間保存した後に測定し、40℃相対湿度75%保存錠剤の冷所保存錠剤に対する膨張率を評価した。その結果、腸溶性皮膜被覆錠剤、腸溶性皮膜被覆錠剤に白糖から成る防湿性皮膜を被覆した錠剤、腸溶性皮膜被覆錠剤にHA（三共）（ポリビニルアセタールジエチルアミノアセテート、ヒドロキシピロピルメチルセルロース、マクロゴール、タルクの混合物）から成る防湿性皮膜を被覆した錠剤の膨張率は、各々、1.15、1.03、1.12であった。

腸溶性皮膜と防湿性皮膜の両者を被覆した製剤は、腸溶性皮膜被覆錠剤と比較して保存時の錠剤の膨潤度が小さい為、錠剤の形状の安定性が向上することは、明らかである。

### ベンズイミダゾール系化合物を含有する核部分に添加する抗酸化剤の効果

下記に示す実施例24～26で得られた、含有過酸化物量の異なるクロスボビドンを添加した錠剤を用いて、高速液体クロマトグラフィーにより錠剤中のラベプラゾールナトリウムの類縁物質量を測定した。その結果、過酸化物含量が18ppm、190ppm、310ppmであるクロスボビドンを添加した錠剤の初期類縁物質量は、各々0.65%、0.88%、1.13%であり、クロスボビドン中に含有される過酸化物量が多いほど、ラベプラゾールナトリウムの分解が促進され類縁物質量の増加が認められた。

また、含有過酸化物量が201ppmであるクロスボビドン1gを精秤し、亜硫酸

ナトリウムを添加（添加量：未添加、0.02%、0.05%、0.10%の4水準）してよく混合した後に、混合物中の過酸化物量を日本薬局方記載の試験法に従って測定した。その結果、亜硫酸ナトリウムの添加量が、未添加、0.02%、0.05%、0.10%である組成物中の過酸化物量は、各々、201 ppm、184 ppm、108 ppm、0 ppmであり、亜硫酸ナトリウム添加量が多くなるほど、過酸化物量の減少が認められた。

以上のことから、ベンゾイミダゾール系化合物とクロスボビドンを含有する錠剤の核部分に抗酸化剤を添加することにより、製剤中のベンゾイミダゾール系化合物の安定性が向上することは、明らかである。

#### 実施例

以下に実施例を挙げて本発明を更に詳細に説明するが、本発明がこれらに限定されるわけではない。

##### 実施例 1

ラベプラゾールナトリウム10gに炭酸ナトリウム10g及びマンニトール100gを加え混合しながら、エタノールに溶解したヒドロキシプロピルセルロース2.5gを徐々に加え造粒し、乾燥後篩過してステアリン酸カルシウムを添加し打錠してラベプラゾールナトリウムを10mg含む1錠120mgの錠剤を得た。

##### 実施例 2

実施例1で得た錠剤に、水エタノールの2:8混合溶媒にヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート10gを溶解した溶液を流動層造粒装置を用いてスプレーし腸溶錠を製造した。

##### 実施例 3

実施例1で得た錠剤に、流動層造粒装置を用いてヒドロキシプロピルセルロースのエタノール溶液をスプレーした後、実施例2と同様に操作して腸溶錠を得た。

##### 実施例 4 ~ 9

ラベプラゾールナトリウム10gに炭酸ナトリウム0~10g及びマンニトール15~90gを各々加え混合しながら、エタノールに溶解したヒドロキシプロ

ピルセルロース0.7～2gを徐々に加え攪拌湿式造粒をし、主薬顆粒を調製した。また、別に、マンニトール100gにエタノールに溶解したヒドロキシプロピルセルロース2gを徐々に加えながら攪拌湿式造粒を行い、プラセボ顆粒を調製した。次に主薬顆粒とプラセボ顆粒を混合し、クロスボビドン5%と微量のステアリン酸マグネシウムを粉添後、打錠してラベプラゾールナトリウムを10mg含む1錠100.5mgの錠剤を得た。各处方を表6に示した。

表6 湿式造粒法による錠剤処方

|        |                                   | 実施例 4 | 実施例 5 | 実施例 6 | 実施例 7 | 実施例 8 | 実施例 9 |
|--------|-----------------------------------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
| 主葉颗粒   | ラベプラノールナトリウム（結晶質）                 | 10.0  | 10.0  | 10.0  | 10.0  | 10.0  | 10.0  |
|        | 無水Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> | —     | —     | —     | 5.0   | 5.0   | 10.0  |
|        | マニトール                             | 82.0  | 30.0  | 20.0  | 25.0  | 15.0  | 20.0  |
|        | ヒドロキシプロピルセルロース                    | 2.0   | 1.0   | 0.7   | 1.0   | 0.7   | 1.0   |
|        | （小計）                              | 94.0  | 41.0  | 30.7  | 41.0  | 30.7  | 41.0  |
| プラセボ顆粒 | マニトール                             | —     | 52.0  | 62.1  | 52.0  | 62.1  | 52.0  |
|        | ヒドロキシプロピルセルロース                    | —     | 1.0   | 1.2   | 1.0   | 1.2   | 1.0   |
|        | （小計）                              | 0.0   | 53.0  | 63.3  | 53.0  | 63.3  | 53.0  |
| 粉添部    | クロスボビドン                           | 5.0   | 5.0   | 5.0   | 5.0   | 5.0   | 5.0   |
|        | ステアリン酸マグネシウム                      | 1.5   | 1.5   | 1.5   | 1.5   | 1.5   | 1.5   |
|        | （小計）                              | 6.5   | 6.5   | 6.5   | 6.5   | 6.5   | 6.5   |
|        | 総計                                | 100.5 | 100.5 | 100.5 | 100.5 | 100.5 | 100.5 |

単位: mg

## 実施例 10 ~ 12

粉添クロスボビドン量を 0、 2. 5、 5 % の 3 水準とり、 その他は実施例 4 ~ 9 と同様の方法で錠剤を得た。処方を表 7 に示した。

表7 湿式造粒法によるクロスボビドン添加の錠剤処方

| 処方     |                             | 実施例 10 | 実施例 11 | 実施例 12 |
|--------|-----------------------------|--------|--------|--------|
| 主薬顆粒   | ラベプラゾールナトリウム (結晶質)          | 10.0   | 10.0   | 10.0   |
|        | 無水 $\text{Na}_2\text{CO}_3$ | 5.0    | 5.0    | 5.0    |
|        | マンニトール                      | 25.0   | 25.0   | 25.0   |
|        | ヒドロキシプロピルセルロース              | 1.0    | 1.0    | 1.0    |
|        | (小計)                        | 41.0   | 41.0   | 41.0   |
| プラセボ顆粒 | マンニトール                      | 56.9   | 54.4   | 52.0   |
|        | ヒドロキシプロピルセルロース              | 1.1    | 1.1    | 1.0    |
|        | (小計)                        | 58.0   | 55.5   | 53.0   |
| 粉添部    | クロスボビドン                     | -      | 2.5    | 5.0    |
|        | ステアリン酸マグネシウム                | 1.5    | 1.5    | 1.5    |
|        | (小計)                        | 1.5    | 4.0    | 6.5    |
| 総計     |                             | 100.5  | 100.5  | 100.5  |

単位 : mg

## 実施例 13 ~ 14

表 8 に示す 2 処方例に従って、 ラベプラゾールナトリウム 100 g に炭酸ナトリウム 0 ~ 50 g、 マンニトール 79.3 ~ 84.3 g、 クロスボビドン 4.2 g 及びステアリン酸マグネシウム 1.5 g を各々加え十分に混合して、 直接打錠を行いラベプラゾールナトリウム 10 mg 含む 1 錠 100 mg の錠剤を得た。

表8 直接打錠法による錠剤処方

| 処方                          | 実施例 13 | 実施例 14 |
|-----------------------------|--------|--------|
| ラベプラゾールナトリウム (結晶質)          | 10.0   | 10.0   |
| 無水 $\text{Na}_2\text{CO}_3$ | -      | 5.0    |
| マンニトール                      | 84.3   | 79.3   |
| クロスボビドン                     | 4.2    | 4.2    |
| ステアリン酸マグネシウム                | 1.5    | 1.5    |
| 総計                          | 100.0  | 100.0  |

単位 : mg

## 実施例 15

ラベプラゾールナトリウム 100 g に炭酸ナトリウム 50 g 及びステアリン酸マグネシウム 2 g を各々加えよく混合して乾式圧縮造粒し、主薬顆粒を調製した。また、別に、マンニトール 76.3 g 及びクロスボビドン 4.2 g を各々加えよく混合してエタノールに溶解したヒドロキシプロピルセルロース 2.3 g を徐々に加えながら攪拌湿式造粒を行い、プラセボ顆粒を調製した。次に主薬顆粒とプラセボ顆粒を混合し、微量のステアリン酸マグネシウムを粉添後、打錠して表 9 に示すようにラベプラゾールナトリウムを 10 mg 含む 1錠 100 mg の錠剤を得た。

表 9 乾式造粒法による錠剤処方

|        | 処方                          | 実施例 15 |
|--------|-----------------------------|--------|
| 主薬顆粒   | ラベプラゾールナトリウム (結晶質)          | 10.0   |
|        | 無水 $\text{Na}_2\text{CO}_3$ | 5.0    |
|        | ステアリン酸マグネシウム                | 0.2    |
|        | (小計)                        | 15.2   |
| プラセボ顆粒 | マンニトール                      | 76.8   |
|        | クロスボビドン                     | 4.2    |
|        | ヒドロキシプロピルセルロース              | 2.3    |
|        | (小計)                        | 83.3   |
| 粉添部    | ステアリン酸マグネシウム                | 1.5    |
|        | 総計                          | 100.0  |

単位 : mg

## 実施例 16 ~ 18

ラベプラゾールナトリウム 100 g に平均粒径の異なるクロスボビドン 52.7 g 及びヒドロキシプロピルセルロース 20 g を混合し、3 g のステアリン酸マグネシウムを粉添後、打錠して表 10 に示すようにラベプラゾールナトリウムを 10 mg 含む 1錠 65 mg の錠剤を得た。尚、使用したクロスボビドンは、BASF 社の製品であり、その平均粒径は、コリドン CL (51  $\mu\text{m}$ )、コリドン CLM (12  $\mu\text{m}$ )、コリドン CLM のハンマーミル粉碎品 (6  $\mu\text{m}$ ) である。

表10 平均粒径の異なるクロスボビドン添加の処方

| 処方                   | 実施例16 | 実施例17 | 実施例18 |
|----------------------|-------|-------|-------|
| ラベプラゾールナトリウム         | 10.0  | 10.0  | 10.0  |
| クロスボビドン（コリドンCL）      | 52.7  | -     | -     |
| クロスボビドン（コリドンCLM）     | -     | 52.7  | -     |
| クロスボビドン（コリドンCLMの粉碎品） | -     | -     | 52.7  |
| ヒドロキシプロピルセルロース       | 2.0   | 2.0   | 2.0   |
| ステアリン酸マグネシウム         | 0.3   | 0.3   | 0.3   |
| （小計）                 | 65.0  | 65.0  | 65.0  |

単位: mg

注) 平均粒径

クロスボビドン（コリドンCL） : 51 μm

クロスボビドン（コリドンCLM） : 12 μm

クロスボビドン（コリドンCLMの粉碎品） : 6 μm

## 実施例19～20

ラベプラゾールナトリウムを含有する核部分をエタノールで造粒後、エチルセルロース、クロスボビドン、ステアリン酸マグネシウムを含有する水不溶性の中間皮膜をコーティングした。次に、更なる皮膜を施すことにより、腸溶性皮膜被覆錠剤と腸溶性皮膜、防湿性皮膜の両者を被覆した錠剤を得た。尚、処方は、表11に示した。

表 1 1 腸溶性製剤及び防湿性皮膜を施した製剤の処方

| 処方    |                | 実施例 19 | 実施例 20 |
|-------|----------------|--------|--------|
| 核部分   | ラベプラゾールナトリウム   | 10.0   | 10.0   |
|       | マンニトール         | 36.2   | 36.2   |
|       | クロスボビドン        | 15.6   | 15.6   |
|       | 水酸化ナトリウム       | 0.1    | 0.1    |
|       | 無水炭酸ナトリウム      | 5.0    | 5.0    |
|       | ヒドロキシプロピルセルロース | 2.0    | 2.0    |
|       | ステアリン酸マグネシウム   | 1.1    | 1.1    |
| (小計)  |                | 70.0   | 70.0   |
| 中間皮膜  | エチルセルロース       | 0.5    | 0.5    |
|       | クロスボビドン        | 1.0    | 1.0    |
|       | ステアリン酸マグネシウム   | 0.1    | 0.1    |
|       | (小計)           | 1.6    | 1.6    |
| 腸溶性皮膜 | ヒドロキシプロピルメチル   |        |        |
|       | セルロースフタレート     | 8.0    | 8.0    |
|       | モノグリセライド       | 0.8    | 0.8    |
|       | タルク            | 0.75   | 0.75   |
|       | 酸化チタン          | 0.4    | 0.4    |
|       | 黄色酸化鉄          | 0.05   | 0.05   |
| (小計)  |                | 10.0   | 10.0   |
| 防湿性皮膜 | ヒドロキシプロピルメチル   |        |        |
|       | セルロース          | -      | 3.0    |
|       | マクロゴール         | -      | 0.6    |
|       | タルク            | -      | 1.4    |
|       | (小計)           |        | 5.0    |
| 総計    |                | 81.6   | 86.6   |

単位 : mg

## 実施例 2 1 ~ 2 3

ベンズイミダゾール系化合物を含有しないプラセボ錠として、核部分にヒドロキシプロピルセルロースから成る水溶性中間皮膜を施した錠剤を調製した。この錠剤に腸溶性皮膜をコーティングした腸溶性皮膜被覆錠剤、腸溶性皮膜被覆錠剤に白糖又はHA(三共)から成る溶液をスプレーした防湿性皮膜被覆製剤を調製した。尚、処方は表12に示した。

表12 プラセボ処方

| 処方    |                    | 実施例21 | 実施例22 | 実施例23 |
|-------|--------------------|-------|-------|-------|
| 核部分   | マンニトール             | 31.8  | 31.8  | 31.8  |
|       | クロススポビドン (コリドンCLM) | 27.7  | 27.7  | 27.7  |
|       | ヒドロキシプロピルセルロース     | 5.0   | 5.0   | 5.0   |
|       | ステアリン酸マグネシウム       | 0.5   | 0.5   | 0.5   |
|       | (小計)               | 65.0  | 65.0  | 65.0  |
| 中間皮膜  | ヒドロキシプロピルセルロース     | 3.0   | 3.0   | 3.0   |
| 腸溶性皮膜 | ヒドロキシビロピルメチル       |       |       |       |
|       | セルロースフタレート         | 8.0   | 8.0   | 8.0   |
|       | モノグリセライド           | 0.8   | 0.8   | 0.8   |
|       | タルク                | 0.75  | 0.75  | 0.75  |
|       | 酸化チタン              | 0.4   | 0.4   | 0.4   |
|       | 黄色酸化鉄              | 0.05  | 0.05  | 0.05  |
| 防湿性皮膜 | (小計)               | 10.0  | 10.0  | 10.0  |
|       | 白糖                 | -     | 10.0  | -     |
|       | HA (三共) *          | -     | -     | 10.0  |
| 総計    |                    | 78.0  | 88.0  | 88.0  |

単位: mg

注: HA (三共) \*

ポリビニルアセタールジエチルアミノアセテート、  
 ヒドロキシビロピルメチルセルロース、  
 マクロゴール、タルクの混合物

## 実施例24～26

ラベプラゾールナトリウムと過酸化物量の異なるクロススポビドン、水酸化ナトリウム及び炭酸ナトリウムを含有する錠剤を、表13の処方に従って、湿式造粒法により得た。

表13 過酸化物含量の異なるクロスポビドンを含有する処方

| 処方                  | 実施例24 | 実施例25 | 実施例26 |
|---------------------|-------|-------|-------|
| ラベプラゾールナトリウム        | 10.0  | 10.0  | 10.0  |
| マンニトール              | 36.9  | 36.9  | 36.9  |
| クロスポビドン(INF-10) *1  | 14.0  | -     | -     |
| クロスポビドン(INF-10) *2  | -     | 14.0  | -     |
| クロスポビドン(コリドンCLM) *3 | -     | -     | 14.0  |
| クロスポビドン(コリドンCL)     | 14.0  | 14.0  | 14.0  |
| 水酸化ナトリウム            | 0.5   | 0.5   | 0.5   |
| 無水炭酸ナトリウム           | 2.5   | 2.5   | 2.5   |
| ヒドロキシプロピルセルロース      | 2.0   | 2.0   | 2.0   |
| ステアリン酸マグネシウム        | 1.1   | 1.1   | 1.1   |
| (計)                 | 70.0  | 70.0  | 70.0  |

単位: mg

注)

クロスポビドン(INF-10) \*1 : (過酸化物含量: 18 ppm)

クロスポビドン(INF-10) \*2 : (過酸化物含量: 190 ppm)

クロスポビドン(コリドンCLM) \*3 : (過酸化物含量: 310 ppm)

## 実施例27

ラベプラゾールナトリウム30gに微粉クロスポビドン43.5g、ヒドロキシプロピルセルロース6gを加え十分に混合しながら、水酸化ナトリウムのエタノール溶液（水酸化ナトリウム1.5gをエタノールに溶解させた溶液）を徐々に加え造粒し、乾燥後、小型スピードミルで整粒する。整粒顆粒に、3%のクロスポビドンと1.6%のステアリン酸マグネシウムを添加し混合して打錠し、ラベプラゾールナトリウムを10mg含む1錠70mgの錠剤を得た。

## 実施例28

実施例27で得た錠剤に、流動層造粒装置を用いてヒドロキシプロピルセルロースと微量のステアリン酸マグネシウムを含有する含水エタノール液をコーティングし、中間皮膜2mgが層積された錠剤を得た。次に、中間皮膜被覆錠剤に、ヒドロキシプロピルセルロースフタレート、モノグリセライド、タルク及び酸化チタンを含有する含水エタノール液を流動層造粒装置を用いてスプレーし、腸溶性皮膜10mgが被覆された腸溶錠を得た。

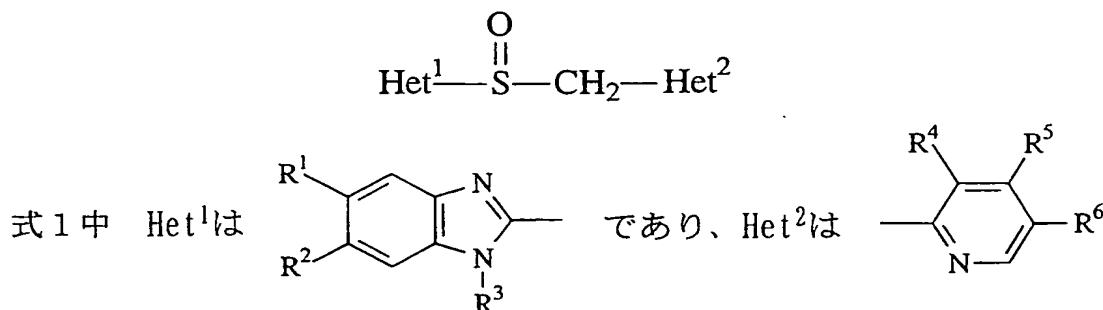
## 実施例 29

実施例 28 で得た腸溶錠に、流動層造粒装置を用いてヒドロキシプロピルメチルセルロース、マクロゴール 6000 及びタルクを含有する精製水をスプレーし、防湿性皮膜 5 mg が被覆された錠剤を得た。

## 請求の範囲

1. (A) 下記構造式（式1）で示されるベンズイミダゾール系化合物又はそのアルカリ金属塩および(B)炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、アミノアルキルメタアクリレートコポリマーE、アルギニンアスパラギン酸塩、ヒドロキシプロピルセルロース及びクロスボビドンからなる群より選ばれる少なくとも1種の物質を含む医薬組成物。

式1



であり、  $\text{R}^1$  および  $\text{R}^2$  は同じかまたは異なっていて、水素、メトキシ及びジフルオロメトキシから選択され、  $\text{R}^3$  は水素及びナトリウムから選択され、  $\text{R}^4$ 、  $\text{R}^5$  および  $\text{R}^6$  は同じかまたは異なっていて、水素、メチル、メトキシ、メトキシプロポキシ及びトリフルオロエトキシから選択される。

2. ベンズイミダゾール系化合物がラベプラゾール、オメプラゾール、パントプロラゾールまたはランソプラゾールである請求項1記載の組成物。

3. 1重量部の(A)と0.01~2.0重量部の(B)とを含む請求項1記載の組成物。

4. 請求項1に定義した組成物よりなる核および腸溶性皮膜よりなる医薬製剤。

5. 請求項1に定義した組成物よりなる核、中間皮膜および腸溶性皮膜よりなる医薬製剤。

6. 請求項1に定義した組成物よりなる核、中間皮膜、腸溶性皮膜及び防湿性皮膜よりなる医薬製剤。

7. (A)がラベプラゾール又はそのアルカリ金属塩であり、(B)が水酸化ナトリウム、水酸化カリウム及び炭酸ナトリウムよりなる群より選ばれた少なくとも1種

である請求項 1 記載の組成物。

8. (A) がラベプラゾール又はそのアルカリ金属塩であり、(B) が (1) クロスopolビドンおよび (2) 水酸化ナトリウム、水酸化カリウム及び炭酸ナトリウムよりなる群より選ばれた少なくとも 1 種である請求項 1 記載の組成物。

9. 請求項 8 に定義した組成物よりなる核および腸溶性皮膜よりなる医薬製剤。

10. 請求項 8 に定義した組成物よりなる核、中間皮膜および腸溶性皮膜よりなる医薬製剤。

11. 請求項 8 に定義した組成物よりなる核、中間皮膜、腸溶性皮膜及び防湿性皮膜よりなる医薬製剤。

12. 抗酸化剤をさらに含む請求項 8 記載の組成物。

13. 核がさらに抗酸化剤を含む請求項 9 ~ 11 のいずれかに記載した医薬製剤。

14. 水分存在下で分解が促進され且つ胃酸中で化学的に不安定な薬物を配合してなる核に腸溶性皮膜を被覆し、更に防湿性皮膜を被覆した製剤。

15. 水分存在下で分解が促進され且つ胃酸中で化学的に不安定な薬物を配合してなる核に中間皮膜を被覆し、更に腸溶性皮膜を被覆し、次に防湿性皮膜を被覆した製剤。

THIS PAGE BLANK (USPTO)

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP99/02098

**A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER**

Int.Cl<sup>6</sup> A61K31/44, A61K9/28, A61K47/02, A61K47/32, A61K47/38

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

**B. FIELDS SEARCHED**

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl<sup>6</sup> A61K31/44, A61K9/28, A61K47/02, A61K47/32, A61K47/38

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CA (STN)

**C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT**

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages  | Relevant to claim No. |
|-----------|---|-----------------------|
| X         | WO, 9222284, A1 (Byk Gulden Lomberg Chemische Fabrik GmbH.), 23 December, 1992 (23. 12. 92) & JP, 6-508118, A & EP, 589981, A2  | 1-6<br>7-15           |
| X         | JP, 9-511257, A (Esteve Quimica S.A.), 11 November, 1997 (11. 11. 97) & WO, 9623500, A1 & US, 5626875, A  | 1-6<br>7-15           |
| A         | JP, 9-216847, A (Amano Pharmaceutical Co., Ltd.), 19 August, 1997 (19. 08. 97) (Family: none)   | 1-13<br>14, 15        |
| X         | Drug Development and Industrial Pharmacy, vol. 18, no. 13, p1437-1447, 1992, Teturo Tabata et al., "STABILIZATION OF A NEW ANTIULCER DRUG (LANSOPRAZOLE) IN THE SOLID DOSAGE FORMS" Particularly refer to page 1442 ; Table 5 | 1-6<br>7-15           |

Further documents are listed in the continuation of Box C.

See patent family annex.

|     |   |     |  |
|-----|---|-----|--|
| "A" | Special categories of cited documents:<br>document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance                      | "T" | later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention  |
| "E" | earlier document but published on or after the international filing date  | "X" | document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone   |
| "L" | document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) | "Y" | document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art |
| "O" | document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means  | "&" | document member of the same patent family  |
| "P" | document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed  |     |  |

Date of the actual completion of the international search  
12 July, 1999 (12. 07. 99)

Date of mailing of the international search report  
21 July, 1999 (21. 07. 99)

Name and mailing address of the ISA/  
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

THIS PAGE BLANK (USPTO)

## A. 発明の属する分野の分類（国際特許分類（IPC））

Int. Cl. A61K31/44, A61K9/28, A61K47/02, A61K47/32  
A61K47/38

## B. 調査を行った分野

## 調査を行った最小限資料（国際特許分類（IPC））

Int. Cl. A61K31/44, A61K9/28, A61K47/02, A61K47/32  
A61K47/38

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

## 国際調査で使用した電子データベース（データベースの名称、調査に使用した用語）

CA (STN)

## C. 関連すると認められる文献

| 引用文献の<br>カテゴリー* | 引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示   | 関連する<br>請求の範囲の番号 |
|-----------------|---|------------------|
| X               | WO, 9222284, A1 (ビイグ・グルデン・ロンペルグ・ヒエーミツシエ・ファブリック・ケゼルシャフト・ミット・ペシュレンクテル・ハフツング) 23.12月. 1992 (23.12.92) & JP, 6-508118, A & EP589981, A2 | 1-6<br>7-15      |
| X               | JP, 9-511257, A (エステベ・キミ・エス・エ) 11.11月. 1997 (11.11.97)  | 1-6              |
| Y               | & WO, 9623500, A1&US, 5626875, A  | 7-15             |
| A               | JP, 9-216847, A (天野製薬株式会社) 19.8月. 1997 (19.08.97) ファミ<br>リーなし   | 1-13             |
| Y               |   | 14, 15           |
| X               | Drug Development and Industrial Pharmacy, vol. 18, no. 13, p1437-1447, 1992, Teturo Tabata et al, 「STABILIZATION OF A NEW ANTIUL    | 1-6              |
| Y               |   | 7-15             |

 C欄の続きにも文献が列挙されている。 パテントファミリーに関する別紙を参照。

## \* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの  
 「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの  
 「I」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献（理由を付す）  
 「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献  
 「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの  
 「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの  
 「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの  
 「&」同一パテントファミリー文献

## 国際調査を完了した日

12. 07. 99

## 国際調査報告の発送日

21.07.99

## 国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号 100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

## 特許庁審査官（権限のある職員）

鶴見 秀紀

4C 8415

印

電話番号 03-3581-1101 内線 3452

| C (続き) 関連すると認められる文献 |  |                  |  |
|---------------------|--|------------------|--|
| 引用文献の<br>カテゴリー*     | 引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示                                      | 関連する<br>請求の範囲の番号 |  |
|                     | CER DRUG (LANSOPRAZOLE) IN THE SOLID DOSAGE FORMS」特にp1442.<br>table5参照 |                  |  |

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP99/02098

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl<sup>6</sup> A61K31/44, A61K9/28, A61K47/02, A61K47/32, A61K47/38

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED 

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl<sup>6</sup> A61K31/44, A61K9/28, A61K47/02, A61K47/32, A61K47/38

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)  
CA (STN)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages  | Relevant to claim No. |
|-----------|---|-----------------------|
| X         | WO, 9222284, A1 (Byk Gulden Lomberg Chemische Fabrik GmbH.), 23 December, 1992 (23. 12. 92) & JP, 6-508118, A & EP, 589981, A2  | 1-6<br>7-15           |
| X         | JP, 9-511257, A (Esteve Quimica S.A.), 11 November, 1997 (11. 11. 97) & WO, 9623500, A1 & US, 5626875, A  | 1-6<br>7-15           |
| A         | JP, 9-216847, A (Amano Pharmaceutical Co., Ltd.), 19 August, 1997 (19. 08. 97) (Family: none)   | 1-13<br>14, 15        |
| X         | Drug Development and Industrial Pharmacy, vol. 18, no. 13, p1437-1447, 1992, Teturo Tabata et al., "STABILIZATION OF A NEW ANTIULCER DRUG (LANSOPRAZOLE) IN THE SOLID DOSAGE FORMS" Particularly refer to page 1442 ; Table 5 | 1-6<br>7-15           |

 Further documents are listed in the continuation of Box C. See patent family annex.

- \* Special categories of cited documents:
- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
- "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search  
12 July, 1999 (12. 07. 99)Date of mailing of the international search report  
21 July, 1999 (21. 07. 99)Name and mailing address of the ISA/  
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

THIS PAGE BLANK (USPTO)

16C3 09/462633

6T

## 特許協力条約

PCT

国際予備審査報告

RECEIVED

REC'D 03 JUL 2000

(法第12条、法施行規則第56条)  
(PCT36条及びPCT規則70)

AUG 03 2000

PCT

TECH CENTER 1600/2000

|   |   |                         |
|---|---|-------------------------|
| 出願人又は代理人<br>の書類記号 99009PCT                          | 今後の手続きについては、国際予備審査報告の送付通知（様式PCT/IPEA/416）を参照すること。 |                         |
| 国際出願番号<br>PCT/JP99/02098                            | 国際出願日<br>(日.月.年) 20.04.99                         | 優先日<br>(日.月.年) 20.04.98 |
| 国際特許分類 (IPC) Int.C17A61K31/4439, 9/28, 47/02, 47/38 |   |                         |
| 出願人（氏名又は名称）<br>エーザイ株式会社                             |   |                         |

1. 国際予備審査機関が作成したこの国際予備審査報告を法施行規則第57条（PCT36条）の規定に従い送付する。

2. この国際予備審査報告は、この表紙を含めて全部で 3 ページからなる。

この国際予備審査報告には、附属書類、つまり補正されて、この報告の基礎とされた及び／又はこの国際予備審査機関に対して訂正を含む明細書、請求の範囲及び／又は図面も添付されている。  
(PCT規則70.16及びPCT実施細則第607号参照)  
この附属書類は、全部で                    ページである。

3. この国際予備審査報告は、次の内容を含む。

- I  国際予備審査報告の基礎
- II  優先権
- III  新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての国際予備審査報告の不作成
- IV  発明の単一性の欠如
- V  PCT35条(2)に規定する新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての見解、それを裏付けるための文献及び説明
- VI  ある種の引用文献
- VII  国際出願の不備
- VIII  国際出願に対する意見

|   |   |
|---|---|
| 国際予備審査の請求書を受理した日<br>28.09.99                                      | 国際予備審査報告を作成した日<br>14.06.00                                  |
| 名称及びあて先<br>日本国特許庁 (IPEA/JP)<br>郵便番号 100-8915<br>東京都千代田区霞が関三丁目4番3号 | 特許庁審査官 (権限のある職員)<br>鶴見 秀紀<br>印<br>電話番号 03-3581-1101 内線 3452 |
|   | 4C 8415   |

THIS PAGE BLANK (USPTO)

## I. 国際予備審査報告の基礎

1. この国際予備審査報告は下記の出願書類に基づいて作成された。(法第6条(PCT14条)の規定に基づく命令に応答するために提出された差し替え用紙は、この報告書において「出願時」とし、本報告書には添付しない。PCT規則70.16, 70.17)

 出願時の国際出願書類

|                                     |         |        |                      |
|-------------------------------------|---------|--------|----------------------|
| <input type="checkbox"/> 明細書        | 第 _____ | ページ、   | 出願時に提出されたもの          |
| 明細書                                 | 第 _____ | ページ、   | 国際予備審査の請求書と共に提出されたもの |
| 明細書                                 | 第 _____ | ページ、   | 付の書簡と共に提出されたもの       |
| <input type="checkbox"/> 請求の範囲      | 第 _____ | 項、     | 出願時に提出されたもの          |
| 請求の範囲                               | 第 _____ | 項、     | PCT19条の規定に基づき補正されたもの |
| 請求の範囲                               | 第 _____ | 項、     | 国際予備審査の請求書と共に提出されたもの |
| 請求の範囲                               | 第 _____ | 項、     | 付の書簡と共に提出されたもの       |
| <input type="checkbox"/> 図面         | 第 _____ | ページ/図、 | 出願時に提出されたもの          |
| 図面                                  | 第 _____ | ページ/図、 | 国際予備審査の請求書と共に提出されたもの |
| 図面                                  | 第 _____ | ページ/図、 | 付の書簡と共に提出されたもの       |
| <input type="checkbox"/> 明細書の配列表の部分 | 第 _____ | ページ、   | 出願時に提出されたもの          |
| 明細書の配列表の部分                          | 第 _____ | ページ、   | 国際予備審査の請求書と共に提出されたもの |
| 明細書の配列表の部分                          | 第 _____ | ページ、   | 付の書簡と共に提出されたもの       |

2. 上記の出願書類の言語は、下記に示す場合を除くほか、この国際出願の言語である。

上記の書類は、下記の言語である \_\_\_\_\_ 語である。

国際調査のために提出されたPCT規則23.1(b)にいう翻訳文の言語  
 PCT規則48.3(b)にいう国際公開の言語  
 国際予備審査のために提出されたPCT規則55.2または55.3にいう翻訳文の言語

3. この国際出願は、ヌクレオチド又はアミノ酸配列を含んでおり、次の配列表に基づき国際予備審査報告を行った。

この国際出願に含まれる書面による配列表  
 この国際出願と共に提出されたフレキシブルディスクによる配列表  
 出願後に、この国際予備審査（または調査）機関に提出された書面による配列表  
 出願後に、この国際予備審査（または調査）機関に提出されたフレキシブルディスクによる配列表  
 出願後に提出した書面による配列表が出願時における国際出願の開示の範囲を超える事項を含まない旨の陳述書の提出があった  
 書面による配列表に記載した配列とフレキシブルディスクによる配列表に記録した配列が同一である旨の陳述書の提出があった。

4. 補正により、下記の書類が削除された。

明細書 第 \_\_\_\_\_ ページ  
 請求の範囲 第 \_\_\_\_\_ 項  
 図面 図面の第 \_\_\_\_\_ ページ/図

5.  この国際予備審査報告は、補充欄に示したように、補正が出願時における開示の範囲を越えてされたものと認められるので、その補正がされなかったものとして作成した。(PCT規則70.2(c) この補正を含む差し替え用紙は上記1.における判断の際に考慮しなければならず、本報告に添付する。)

THIS PAGE BLANK (USPTO)

V. 新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての法第12条（PCT35条(2)）に定める見解、それを裏付ける文献及び説明

## 1. 見解

新規性 (N)

|       |              |   |
|-------|--------------|---|
| 請求の範囲 | 12, 13       | 有 |
| 請求の範囲 | 1-11, 14, 15 | 無 |

進歩性 (IS)

|       |      |   |
|-------|------|---|
| 請求の範囲 | 1-15 | 有 |
| 請求の範囲 | 1-15 | 無 |

産業上の利用可能性 (IA)

|       |      |   |
|-------|------|---|
| 請求の範囲 | 1-15 | 有 |
| 請求の範囲 | 1-15 | 無 |

RECEIVED

## 2. 文献及び説明 (PCT規則70.7)

AUG 03 2001

TECH CENTER 1600/2900

請求の範囲 1-5、7-10 の発明は、国際調査で引用された文献 1、2 に記載されているので新規性を有しない。請求の範囲 6-11、14、15 の発明は見解書で引用された文献 3 に記載されているので新規性を有しない。

請求の範囲 12、13 は文献 1~3 と、見解書で引用された文献 4 とにより進歩性を有しない。酸化性の物質に文献 4 記載の抗酸化剤を添加することは、当業者にとって、自明である。

請求の範囲 1-15 の発明は、産業上の利用可能性を有する。

文献 1. WO, 92/22284, A1&JP, 6-50811, A&EP, 589981, A2

文献 2. WO, 96/23500, A1&US, 5626875, A&JP, 9-511257, A

文献 3. WO, 97/25066, A1&JP, 11-501950, A&EP, 813424, A1&AU, 9713231, A&NO, 9704071,

A

文献 4. WO, 96/31213, A1&JP, 11-503160, A&AU, 9653797, A&EP, 819004, A1&NO, 9704589, A&US, 5708017, A

THIS PAGE BLANK (USPTO)

## PATENT COOPERATION TREATY

## PCT

## INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

1615  
RECEIVED

JAN 31 2001

TECH CENTER 1600/2900

|  |  |   |
|--|--|---|
| Applicant's or agent's file reference<br>99009PCT  | FOR FURTHER ACTION   | See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416) |
| International application No.<br>PCT/JP99/02098  | International filing date (day/month/year)<br>20 April 1999 (20.04.99) | Priority date (day/month/year)<br>20 April 1998 (20.04.98)  |
| International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC<br>A61K 31/4439, 9/28, 47/02, 47/38 |  |   |
| Applicant<br>EISAI CO., LTD.   |  |   |

1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36.

2. This REPORT consists of a total of 3 sheets, including this cover sheet.

This report is also accompanied by ANNEXES, i.e., sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT).

These annexes consist of a total of \_\_\_\_\_ sheets.

3. This report contains indications relating to the following items:

- I  Basis of the report
- II  Priority
- III  Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- IV  Lack of unity of invention
- V  Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- VI  Certain documents cited
- VII  Certain defects in the international application
- VIII  Certain observations on the international application

|  |  |
|--|--|
| Date of submission of the demand<br>28 September 1999 (28.09.99) | Date of completion of this report<br>14 June 2000 (14.06.2000) |
| Name and mailing address of the IPEA/JP                          | Authorized officer   |
| Facsimile No.  | Telephone No.  |

THIS PAGE BLANK (USPTO)

## INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/JP99/02098

## I. Basis of the report

## 1. With regard to the elements of the international application:\*

 the international application as originally filed the description:

pages \_\_\_\_\_, as originally filed

pages \_\_\_\_\_, filed with the demand

pages \_\_\_\_\_, filed with the letter of \_\_\_\_\_

 the claims:

pages \_\_\_\_\_, as originally filed

pages \_\_\_\_\_, as amended (together with any statement under Article 19)

pages \_\_\_\_\_, filed with the demand

pages \_\_\_\_\_, filed with the letter of \_\_\_\_\_

 the drawings:

pages \_\_\_\_\_, as originally filed

pages \_\_\_\_\_, filed with the demand

pages \_\_\_\_\_, filed with the letter of \_\_\_\_\_

 the sequence listing part of the description:

pages \_\_\_\_\_, as originally filed

pages \_\_\_\_\_, filed with the demand

pages \_\_\_\_\_, filed with the letter of \_\_\_\_\_

## 2. With regard to the language, all the elements marked above were available or furnished to this Authority in the language in which the international application was filed, unless otherwise indicated under this item.

These elements were available or furnished to this Authority in the following language \_\_\_\_\_ which is:

 the language of a translation furnished for the purposes of international search (under Rule 23.1(b)). the language of publication of the international application (under Rule 48.3(b)). the language of the translation furnished for the purposes of international preliminary examination (under Rule 55.2 and/or 55.3).

## 3. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international preliminary examination was carried out on the basis of the sequence listing:

 contained in the international application in written form. filed together with the international application in computer readable form. furnished subsequently to this Authority in written form. furnished subsequently to this Authority in computer readable form. The statement that the subsequently furnished written sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed has been furnished. The statement that the information recorded in computer readable form is identical to the written sequence listing has been furnished.4.  The amendments have resulted in the cancellation of: the description, pages \_\_\_\_\_ the claims, Nos. \_\_\_\_\_ the drawings, sheets/fig. \_\_\_\_\_5.  This report has been established as if (some of) the amendments had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c)).\*\*

\* Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report since they do not contain amendments (Rule 70.16 and 70.17).

\*\* Any replacement sheet containing such amendments must be referred to under item 1 and annexed to this report.

THIS PAGE BLANK (USPTO)

**INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT**

International application No.

PCT/JP99/02098

**V. Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement****1. Statement**

|                               |        |            |     |
|-------------------------------|--------|------------|-----|
| Novelty (N)                   | Claims | 12,13      | YES |
|                               | Claims | 1-11,14,15 | NO  |
| Inventive step (IS)           | Claims |            | YES |
|                               | Claims | 1-15       | NO  |
| Industrial applicability (IA) | Claims | 1-15       | YES |
|                               | Claims |            | NO  |

**2. Citations and explanations**

The inventions described in claims 1 through 5 and 7 through 10 are described in documents 1 and 2 cited in the ISR and therefore do not appear to possess novelty. The inventions described in claims 6 through 11, 14 and 15 are described in document 3 cited in the written opinion, and therefore do not appear to possess novelty.

The subject matter of claims 12 and 13 do not appear to involve an inventive step based on documents 1 through 3 and document 4 cited in the written opinion. Adding the anti-oxidizing agent described in document 4 to oxide matter is obvious to a party skilled in the art.

The inventions of claims 1 through 15 have industrial applicability.

Document 1: WO, 92/22284, A1 & JP, 6-50811, A & EP, 589981, A2

Document 2: WO, 96/23500, A1 & US, 5626875 A & JP, 9-511257, A

Document 3: WO, 97/25066, A1 & JP, 11-501950, A & EP, 813424, A1 & AU, 9713231, A & NO, 9704071, A

Document 4: WO: 96/31213, A1 & JP, 11-503160, A & AU, 9653797, A & EP, 819004, A1 & NO, 9704589, A & US, 5708017, A

THIS PAGE BLANK (USPTO)